

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Oktober 2004 (28.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/092119 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/003777

(22) Internationales Anmeldedatum:
8. April 2004 (08.04.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 17 878.3 17. April 2003 (17.04.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): CONSORTIUM FÜR ELEKTROCHEMISCHE INDUSTRIE GMBH [DE/DE]; Zielstattstr. 20, 81379 München (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HELDMANN, Dieter [DE/DE]; Neunkirchner Strasse 48, 81379 München (DE).
STOHRER, Jürgen [DE/DE]; Michl-Lang-Weg 9, 82049 Pullach (DE).

(74) Anwälte: SCHUDERER, Michael usw.; c/o Wacker-Chemie GmbH, Hanns-Seidel-Platz 4, 81737 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/092119 A2

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING ALPHA-METHYLATED CYSTEINE AND SERINE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ALPHA-METHYLIERTEN CYSTEIN- UND SERIN-DERIVATEN

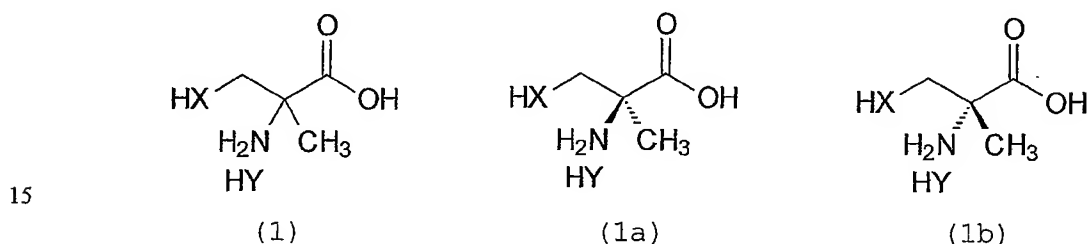
(57) Abstract: The invention relates to an improved method for the production, purification and crystallisation of α -methylated cysteine or serine derivatives by an acid hydrolysis of corresponding thiazolidine or oxazolidine esters, with the continuous removal of the accumulating aldehyde, a prior optional conversion into a thiazolidine or oxazolidine carboxylic acid or a thiazolidine or oxazolidine carboxylate and a subsequent azeotropic distillation.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung stellt ein verbessertes Verfahren zur Herstellung, Reinigung und Kristallisation von α -methylierten Cystein- oder Serin-Derivaten durch saure Hydrolyse entsprechender Thiazolidin- oder Oxazolidin-Ester unter kontinuierlicher Entfernung des entstehenden Aldehyds, vorheriger optionaler Überführung in eine Thiazolidin- oder Oxazolidin-Carbonsäure oder eine Thiazolidin- oder Oxazolidin-Carboxylat und Durchführung einer azeotropen Destillation.

Verfahren zur Herstellung von α -methylierten Cystein- und Serin-Derivaten

5 Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von α -methylierten Cystein- und Serin-Derivaten.

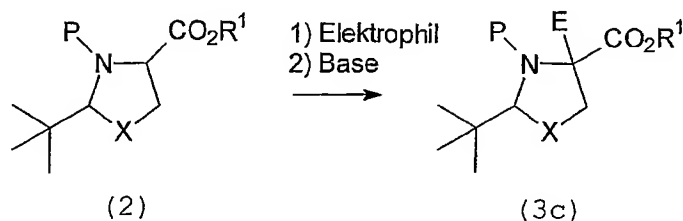
α -methylierte Cystein- und Serin-Derivate der allgemeinen Formel (1), wobei X für Schwefel oder Sauerstoff und Y für ein
10 Anion steht, insbesondere in ihren enantiomerenreinen L- oder D-Formen (1a) und (1b) sind als unnatürliche α -substituierte Aminosäure-Derivate wertvolle Zwischenprodukte für die weitere Umsetzung zu verschiedenen Pharmazeutika.



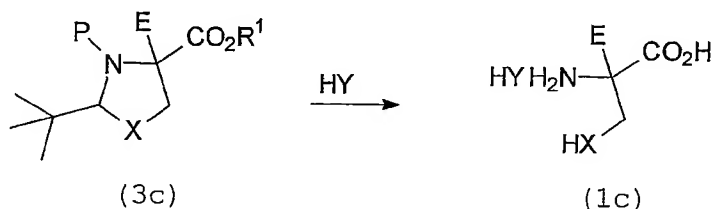
So wird beispielsweise 2-Methylcystein Hydrochlorid in seiner L-Form gemäß der allgemeinen Formel (1a), wobei Y für Chlorid
20 (Y = Cl) und X für Schwefel (X = S) steht, als Ausgangsverbindung für die Herstellung von Stickstoffmonoxid (NO) Synthase Inhibitoren verwendet.

Im Stand der Technik sind allgemeine Verfahren zur Herstellung
25 von α -methylierten Cystein- und Serin-Derivaten beschrieben worden, wobei zunächst durch Umsetzung der Cystein- oder Serin-ester (R^1 steht dabei beispielsweise für Methyl) im Zuge einer Kondensationsreaktion mit Pivalaldehyd und anschließender Einführung einer Amino-Schutzgruppe P (P steht dabei
30 beispielsweise für CHO) Thiazolidin- oder Oxazolidin-Derivate der allgemeinen Formel (2) (X steht für S oder O) synthetisiert werden. Durch anschließende Deprotonierung und elektrophile Substitution in 4-Position mit einem Alkylierungsreagenz (E

steht dabei beispielsweise für ein Methylierungsreagenz) erhält man schließlich Verbindungen der allgemeinen Formel (3c).



Eine abschließende hydrolytische Spaltung der nach dem Stand der Technik hergestellten und alkylierten Thiazolidine oder Oxazolidine der allgemeinen Formel (3c) führt zu den α -substituierten Aminosäurederivaten bzw. deren Aminhydro-Salzen der allgemeinen Formel (1c).



Die beschriebene Reaktionsfolge lässt sich mit racemischen Cystein- oder Serinmethylestern als Ausgangsverbindungen gleichermaßen wie in enantioselektiver Weise durch Einsatz der entsprechenden D- oder L-Formen dieser Ester durchführen, die schließlich zum entsprechenden enantiomerenreinen 2-Methylcystein bzw. 2-Methylserin oder dessen Derivaten führen.

Im Stand der Technik sind Verfahren zur Herstellung von racemischem und enantiomerenreinem 2-Methylcystein beschrieben worden.

So beschreiben T. Früh et al. (Pestic. Sci. 1996, 46, 37-47) die Herstellung des Ethylesters von 2-Methylcystein, liefern jedoch keine Vorschriften zur Isolierung des Hydrochlorids der freien Säure 2-Methylcystein.

Hierbei wird aus Benzonitril mittels Ethanol/Chlorwasserstoff der Iminoester als Hydrochlorid hergestellt, welcher mit L-

Cysteinethylester zu 2-Phenylthiazolin-4-carbonsäureethylester kondensiert wird. Alkylierung mit Lithiumdiisopropylamid und Methyljodid ergibt den racemischen 4-Methyl-2-phenyl-thiazolin-4-carbonsäureethylester. Das erhaltene Racemat wird
5 anschließend durch präparative HPLC in die Enantiomere gespalten. Das Thiazolin wird mit Salzsäure gespalten und sofort mit Ethanol verestert. Experimentelle Vorschriften werden für keinen der beschriebenen Schritte offenbart. Die Verwendung von präparativer HPLC ist ungeeignet für eine
10 technische Anwendung.

Die Herstellung von enantiomerenreinem L- oder D-2-Methylcystein wurde von G. Pattenden et al. (Tetrahedron 1993, 49(10), 2131-2138) und G. Mulqueen et al. (Tetrahedron 1993,
15 49(24), 5359-5364) beschrieben. Vergleichbare Verfahren sind auch in WO 01/72702 beschrieben worden.

Danach wird L-Cysteinmethylester mit Pivalaldehyd zu (4R)-2-Tert.-butyl-1,3-thiazolidin-4-carbonsäuremethylester kondensiert. Diese Verbindung wird dann am Stickstoffatom des
20 Heterocyclus formyliert, wobei als Hauptprodukt (2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-carbonsäuremethylester gebildet wird. Diese Verbindung wird dann in einer Tieftemperaturreaktion diastereoselektiv methyliert. Neben dem gewünschten Reaktionsprodukt (2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-
25 1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäuremethylester treten unter den Reaktionsbedingungen aufgrund von Zersetzungs- und Nebenreaktionen stets mehrere unerwünschte Nebenprodukte auf. Das nach diesem Verfahren erhaltene Rohprodukt ist aufgrund der verfahrensbedingten Verunreinigungen ein Öl. Erst durch
30 Säulenchromatographie und anschließende Umkristallisation wird der Reinstoff als farbloser Feststoff mit einem Schmelzpunkt von 49-50°C erhalten.

Von D. Seebach et al. (Helv. Chim. Acta 1987, 70, 1194-1216)
35 wurde ein analoges Verfahren zur Herstellung von enantiomerenreinem 2-Methylserin beschrieben. Hier wird anstelle von Cystein von Serin ausgegangen und die Synthesesequenz verläuft folglich über ein Oxazolidin der

allgemeinen Formel (3, X=O) anstatt eines Thiazolidins (3, X=S), wobei die beschriebenen Reinigungsprobleme und Nebenprodukte in gleicher Weise auftauchen.

- 5 Wie allgemein bekannt ist, sind strukturell analoge Verunreinigungen schwer zu entfernen, insbesondere, wenn die gewünschte Verbindung nur schlecht kristallisiert, wie in den vorliegenden aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren.
- 10 Im Hinblick auf die Verwendung der Zielverbindungen als Edukte im pharmazeutischen Bereich ist es jedoch unerlässlich ein Endprodukt der allgemeinen Formel (1) mit hoher chemischer und ggf. auch optischer Reinheit zu erhalten.
- 15 Die nach dem Stand der Technik erhaltenen Thiazolidine oder Oxazolidine erfüllen diese Anforderung jedoch nicht und die Nebenprodukte führen vor allem bei der nachfolgenden sauren Hydrolyse des Rings (Ringspaltung) zu stark gefärbten Produkten und verhindern insbesondere die Kristallisation der Endprodukte
- 20 der allgemeinen Formel (1), die sich ferner einer weiteren Aufarbeitung mit großtechnisch realisierbaren Verfahren entziehen.

- So sind in dem oben aufgeführten Stand der Technik folgende
- 25 Reinigungs- und Isolierungsverfahren für die Verbindungen mit den allgemeinen Formeln (1) und (3) bzw. deren optisch reinen Formen beschrieben worden.

- Ausbeuten von lediglich 45-56 % erreicht man durch säulen-
- 30 chromatographische Aufreinigung des öligen Zwischenproduktes (2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäuremethylester. Die anschließende saure Hydrolyse führt zu einer salzsauren Lösung von (1a), wobei X hier für Schwefel steht, welches durch vollständige Entfernung des Lösungsmittels
- 35 bis zur Trockne als farbloses bis gelbliches Pulver erhalten wird.

Säulenchromatographische Verfahren sind aufgrund der kostenintensiven Adsorbentien und der großen Mengen an

benötigten Lösungsmitteln lediglich für den Labormaßstab, nicht hingegen für eine großtechnische Realisierung geeignet. Ferner sind die so zu erzielenden Ausbeuten nicht befriedigend.

- 5 Alternativ ist eine destillative Aufreinigung des öligen Zwischenproduktes (2R,4S)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-oxazolidin-4-methyl-4-carbonsäuremethylester bei einem Sdp. von 125°C / $2 \cdot 10^{-5}$ Torr beschrieben worden. Die anschließende saure Spaltung führt dann zu einem als Hydrolysat bezeichnetem
- 10 Produkt, dessen Konsistenz ebenso wie die Isolierung bzw. Reinigung des Hydrochlorids nicht näher beschrieben wird. Die Isolierung erfolgt über Freisetzung der reinen Aminosäure mittels eines Ionenaustauschers aus dem Hydrochloridsalz.
- 15 Ein Vakuum von $< 10^{-4}$ Torr ist in technischen Anlagen nach dem heutigen Stand der Technik mit vertretbarem Aufwand nicht erreichbar und folglich scheidet die destillative Aufarbeitung für eine großtechnische Umsetzung aus.
- 20 Ohne die beschriebene säulenchromatographische Aufreinigung des nach den bekannten Verfahren hergestellten (2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäuremethylester wird nach saurer Hydrolyse L-2-Methylcystein-Hydrochlorid als ein orangebraunes bis
- 25 dunkelbraunes Öl erhalten, welches nur in wenigen Fällen durch mechanische Einwirkung (z.B. massives Kratzen), Übersichten mit Lösungsmitteln, längere Standzeiten im Kühlschrank, mehrmaliges Gefrieren und Aufwärmen in einen gelb-braun gefärbten Feststoff zu überführen ist, aus dem zudem keine
- 30 Nebenprodukte abgetrennt werden können.

Eine solche Methode ist wenig reproduzierbar, führt zu keiner erkennbaren Aufreinigung des Produktes und ist für eine großtechnische Anwendung folglich ausgeschlossen.

35

Ohne die beschriebene destillative Aufreinigung des nach den bekannten Verfahren hergestellten (2R,4S)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-oxazolidin-4-methyl-4-carbonsäuremethylester wird

nach saurer Hydrolyse L-2-Methylserin Hydrochlorid als ein braunes Öl erhalten, welches sich trotz Anwendung der für L-2-Methylcystein Hydrochlorid beschriebenen Schritte nicht in eine Festsubstanz überführen lässt.

5

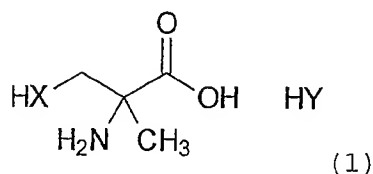
Die aus dem Stand der Technik bekannten Reinigungs- und Isolieretechniken besitzen eine Reihe von Nachteilen, sind bestenfalls für den Labormaßstab geeignet und für ein großtechnisches Verfahren zur Gewinnung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1), insbesondere in kristalliner Form nicht anwendbar.

Es bestand daher die Aufgabe, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) in racemischer oder enantiomerenreiner Form (1a) oder (1b) zur Verfügung zu stellen, das die aus dem Stand der Technik bekannten Probleme löst und großtechnisch umgesetzt werden kann.

Die Aufgabe wurde gelöst durch ein neues Verfahren, in dem die nach bekannten Verfahren erhaltenen alkylierten Thiazolidine oder Oxazolidine der allgemeinen Formel (3) zunächst in eine leicht zu reinigende neue Zwischenverbindung überführt werden. Diese Zwischenverbindung wird in einem zweiten Schritt in einer sauren Hydrolyse zu dem gewünschten Endprodukt der allgemeinen Formel (1) umgesetzt. Das erfindungsgemäße Verfahren lässt sich gleichermaßen für die Herstellung von 2-Methylserin (X=O) wie auch 2-Methylcystein (X=S) oder deren reine D-/L-Enantiomere anwenden.

30

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1)



35

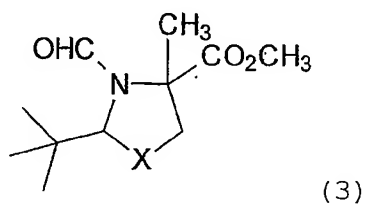
wobei

X für S oder O und

Y für Halogenid, Hydrogensulfat, Dihydrogenphosphat,

5 Perchlorat, Alkylsulfonat, Arylsulfonat steht

durch saure Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel
(3)

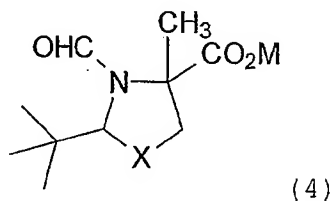


dadurch gekennzeichnet, dass

15 während der Hydrolyse der entstehende Aldehyd ^tBu-CHO entfernt wird

oder

20 vor der sauren Hydrolyse eine Verbindung der allgemeinen Formel
(3) unter alkalischen Bedingungen in eine Verbindung der
allgemeinen Formel (4)



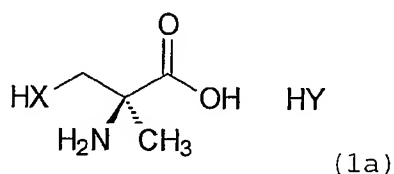
25

überführt wird,

wobei **M** für ein Metall oder Wasserstoff steht.

Das erfindungsgemäße Verfahren lässt sich zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) in racemischer Form wie auch zur Herstellung von optischen Isomeren in der Konfiguration der allgemeinen Formeln (1a) und (1b) durch
 5 erfindungsgemäßen Einsatz der entsprechenden optisch reinen Isomere der allgemeinen Formel (3) erhältlich nach dem Stand der Technik aus den D- oder L-Formen der Aminosäuren Cystein und Serin bzw. deren Ester anwenden.

10 Eine bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1a)



15

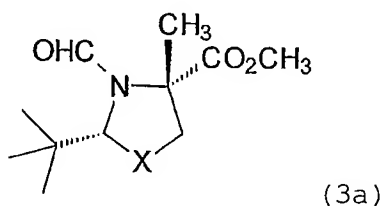
wobei

X für S oder O und

Y für Halogenid, Hydrogensulfat, Dihydrogenphosphat,

20 Perchlorat, Alkylsulfonat, Arylsulfonat steht

durch saure Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel (3a)



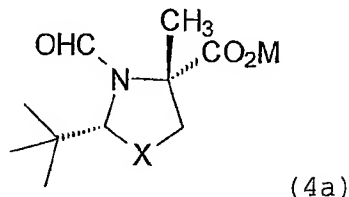
25

dadurch gekennzeichnet, dass

während der Hydrolyse der entstehende Aldehyd ^tBu-CHO entfernt
 30 wird

oder

vor der sauren Hydrolyse eine Verbindung der allgemeinen Formel
(3a) unter alkalischen Bedingungen in eine Verbindung der
5 allgemeinen Formel (4a)



wobei **M** für ein Metall oder Wasserstoff steht
10 überführt wird.

Besonders bevorzugt lässt sich das Verfahren auf die
Herstellung von L-2-Methylcystein Hydrochlorid, wobei in den
15 allgemeinen Formel (1a), (3a) und (4a) X für Schwefel und Y für
Chlorid steht, anwenden.

Die saure Hydrolyse der Verbindungen der allgemeinen Formel (3)
oder (4) zu Verbindungen der allgemeinen Formel (1) erfolgt
20 ganz allgemein durch mehrstündiges Kochen mit einer Säure HY.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass die Ringspaltung im
Zuge der Hydrolyse erheblich beschleunigt werden und somit die
Reaktionszeit erheblich verkürzt werden kann, wenn der
25 freigesetzte Pivalaldehyd kontinuierlich aus dem Gleichgewicht
entfernt wird.

Der Unterschied zu den von Pättenden et al., Mulqueen et al.
und Seebach et al. beschriebenen Verfahren besteht in der
30 kontinuierlichen Entfernung des Pivalaldehyds aus dem
Gleichgewicht.

Die Wirkung dieser Entfernung ist eine wesentliche
Beschleunigung der Hydrolyse.

Die Aufgabe bestand darin ein im Vergleich zum Stand der Technik wesentlich schnelleres Verfahren zur Hydrolyse bereitzustellen.

- 5 Aus dem Stand der Technik war kein Hinweis zu entnehmen, dass die Entfernung des Pivalaldehyds auf den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Hydrolyse Einfluss nimmt.
- 10 Ferner kann der auf diese Weise wiedergewonnene Pivalaldehyd erneut zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (1) eingesetzt werden. Des weiteren ist ein zusätzlicher Reinigungsschritt durch Waschen mit Ethylacetat wie bei Pattenden et al. beschrieben - der wahrscheinlich zur
- 15 Entfernung des sich unter den Reaktionsbedingungen bildenden Trimers des Aldehyds dient - auf diese Weise hinfällig.

Insbesondere wird eine besonders hohe Reaktionsgeschwindigkeit bei der Hydrolyse von Verbindungen der allgemeinen Formeln (3) oder (4), wobei X für Schwefel steht, erreicht.

20

Im allgemeinen wird dabei die Reaktion in der Destillationsblase einer Destillationskolonne vorgenommen. Die Sumpftemperatur wird derart eingestellt, dass hauptsächlich der freigesetzte Aldehyd abdestilliert wird. Die zur Hydrolyse

25 eingesetzte Säure HY kann, muss aber nicht mit überdestillieren. Abdestillierte wässrige Säure HY kann in der Reaktionsmischung wieder ergänzt werden. Bis zum vollständigen Umsatz der Verbindungen der allgemeinen Formel (3) oder (4) zu

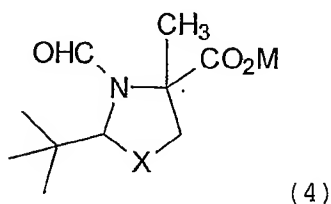
30 (1) muss wässrige Säure HY in der Reaktionsmischung enthalten sein.

Bevorzugt wird die Reaktion bei einer Sumpftemperatur durchgeführt, dass ausschließlich der Aldehyd aus der

35 Reaktionsmischung abdestilliert wird, während die Säure HY in der Reaktionsmischung verbleibt.

Die typische Reaktionszeit verkürzt sich dadurch von ca. 3d (G. Mulqueen et al. Tetrahedron 1993, 49(24), 5359-5364) auf weniger als 30 h.

- 5 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (4)

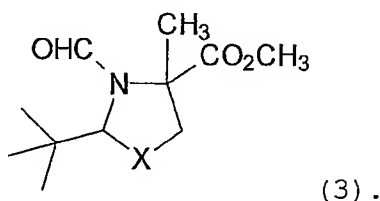


- 10 wobei

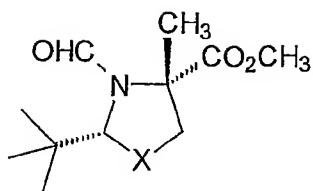
M für ein Metall und

X für S oder O steht

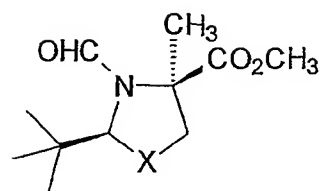
- 15 durch alkalische Hydrolyse von Verbindungen der allgemeinen Formel (3)



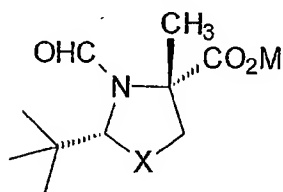
- 20 Auf analoge Weise lassen sich die optischen Isomere der allgemeinen Formel (4a) oder (4b) durch Verseifung der entsprechenden optischen Isomere der allgemeinen Formel (3a) und (3b) erhalten.
- 25 Durch Ansäuern erhält man aus dem Carboxylat-Salz als unmittelbarem Verfahrensprodukt der alkalischen Hydrolyse die korrespondierenden Säure der allgemeinen Formel (4), in der M für H steht.



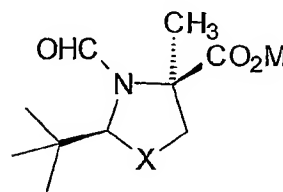
(3a)



(3b)



(4a)



(4b)

5

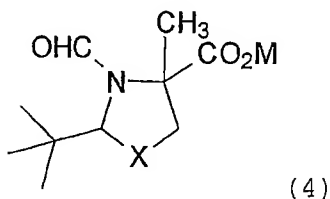
Die Überführung der Ester der allgemeinen Formel (3), die nach einem beliebigen aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt werden können, in die freie Säure der allgemeinen Formel (4) (M = H) oder deren Carboxylat-Salze (M = Metall) dient dabei dem Zweck eine gut kristallisierende Zwischenverbindung zu erhalten, die durch Kristallisation einfach und effizient gereinigt werden kann. Die Verseifung kann in analoger Weise auf racemische Mischungen wie auch die optisch reinen Isomere angewendet werden.

Es wurde überraschend gefunden, dass durch Überführung in die Zwischenstufe der allgemeinen Formel (4), insbesondere in die freie Carbonsäure, neben einer generellen Abtrennung von Nebenprodukten (Verunreinigungen) im Falle einer Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens auf die Verbindungen der allgemeinen Formel (4a) oder (4b), insbesondere auf die Form als freie Säuren, auch eine Verbesserung des ee-Wertes der entsprechenden optischen Isomere der Verbindungen der allgemeinen Formel (1a) und (1b) erreicht werden kann. Bevorzugt wird zu diesem Zweck die freie Säure der allgemeinen Formel (4), wobei M für Wasserstoff oder deren Carboxylate, wobei M für ein Kation der 1. oder 2. Hauptgruppe des PSE steht, hergestellt. Im Falle von Carboxylaten sind besonders bevorzugte Kationen Natrium, Kalium oder Cäsium, Calcium oder Magnesium.

Die nach den Verfahren des Standes der Technik hergestellten Ester der allgemeinen Formel (3) enthalten Verunreinigungen und fallen folglich als ölige Feststoffe oder in flüssiger Form an,
5 die sich einer Kristallisation und Reinigung unter großtechnischen Bedingungen entziehen.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass die den Estern der allgemeinen Formel (3) zugrundeliegenden Carbonsäuren oder
10 deren Carboxylate der allgemeinen Formel (4) sehr gut kristallisieren und durch einfache alkalische Verseifung aufgrund der Basenstabilität der Formyl-Schutzgruppe und des Heterocyclus und eine optional anschließende Neutralisierung oder leichte Ansäuerung zum Erhalten der freien Säuren leicht
15 zugänglich sind.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (4)



20

wobei

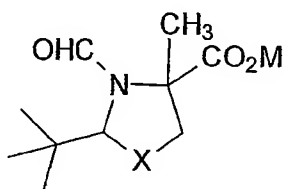
25 **M** für ein Metall und
X für S oder O steht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die optischen Isomere der allgemeinen Formel (4a) oder (4b), wobei M für ein
30 Metall oder Wasserstoff steht mit der Maßgabe, dass X für S steht oder M für ein Metall steht mit der Maßgabe, dass X für O steht.

Bevorzugt steht M in den Verbindungen der allgemeinen Formel (4), (4a) oder (4b) für Wasserstoff oder ein Kation der 1. oder 2. Hauptgruppe des PSE. Besonders bevorzugte Kationen sind Natrium, Kalium oder Cäsium, Calcium oder Magnesium.

5 Insbesondere bevorzugt steht M für Wasserstoff.

So ist ein weiterer Gegenstand der Erfindung die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (4)



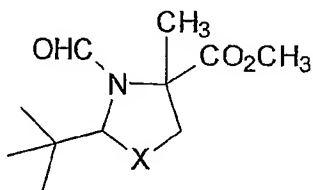
10

wobei

M für ein Metall oder Wasserstoff und
X für S oder O steht

15

erhalten durch alkalische Hydrolyse von Verbindungen der allgemeinen Formel (3)



20

zur Aufreinigung der Verbindungen der allgemeinen Formel (3) durch Umkristallisation von Verbindungen der allgemeinen Formel (4).

25 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform dieser Verwendung werden die unten aufgeführten Verbindungen der Formeln (4c), (4d), (4e) oder (4f) verwendet.

Im allgemeinen eignen sich zur Herstellung der Verbindungen der
30 allgemeinen Formel (4) oder deren optisch reinen Isomere alle

dem Fachmann bekannten Möglichkeiten der basischen Esterspaltung, insbesondere diejenigen, die der Fachmann der Zusammenfassung von Beispielen zur Verseifung von Carbonsäureestern in Carbonsäuren J. March, Advanced Organic Chemistry, 4th Ed., Wiley & Sons, New York, 1992, 378-383 entnehmen kann.

Bevorzugte Basen für die Verseifung sind Alkalihydroxide und -alkoxide, Erdalkalihydroxide und -alkoxide, Ammoniak und andere Stickstoffbasen. Besonders bevorzugte Basen sind Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid.

Als Lösungsmittel geeignet sind Wasser oder Alkohole wie Methanol, Ethanol, 1- und 2-Propanol, 1- und 2-Butanol, tert.-Butanol, Pentanol, Hexanol, 2-Ethylhexanol, Ethylenglykol, Propandiol, Butandiole, Hexandiol. Bevorzugt werden Alkohole im Gemisch mit Wasser eingesetzt. Besonders bevorzugtes Lösungsmittel für die Reaktion ist Wasser.

Im allgemeinen ist bei der Verseifung die Verbindung der allgemeinen Formel (3) zunächst emulgiert, wobei die Konzentration der Verbindung der allgemeinen Formel (3) im Lösungsmittel zwischen 0,1 und 80 Gew.-% liegen kann. Bevorzugt liegt die Konzentration zwischen 5 und 25 Gew.-%.

Die Basenmenge kann das 0,01- bis 100-fache der stöchiometrisch benötigten Menge an Base betragen. Bei der Verwendung von Hydroxid-Basen wird bevorzugt ein 1 bis 5-facher Überschuss der stöchiometrisch benötigten Menge eingesetzt.

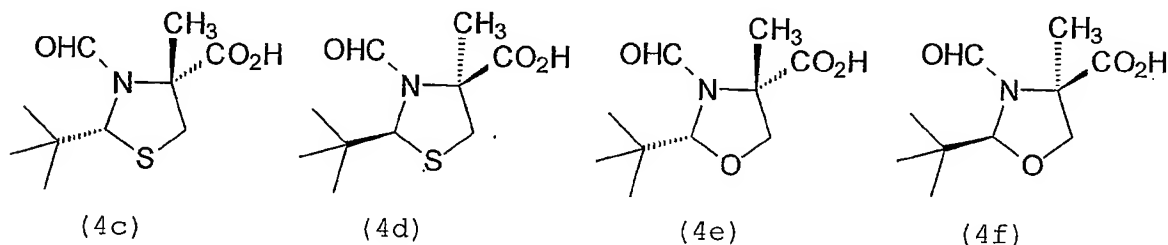
Die Esterspaltung kann im Temperaturbereich von -30 bis +200°C durchgeführt werden, die bevorzugte Temperatur liegt zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des gewählten Lösungsmittels, insbesondere zwischen +20 und +100°C, wobei die Reaktionszeit in Abhängigkeit der Reaktionstemperatur und der Konzentration der Base zwischen 10 min und 24 h betragen kann.

Während der Reaktion bildet sich in der alkalischen Lösung das entsprechende Carboxylat, bestehend aus dem Anion der Säure mit

- dem jeweiligen Kation der eingesetzten Base. Werden wässrige Basen eingesetzt, erhält man eine Lösung der entsprechenden wasserlöslichen Carboxylatsalze der Verbindungen der allgemeinen Formel (4), aus der gegebenenfalls durch Ansäuern der Lösung auf pH < 3 die Carbonsäure der allgemeinen Formel (4), wobei M für H steht, als schwerlöslicher Feststoff ausgefällt wird, wohingegen unerwünschte Nebenprodukte und Verunreinigungen in Lösung verbleiben.
- 10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (4) können durch Filtration isoliert, gewaschen und getrocknet werden oder ohne vorhergehende Trocknung direkt der sauren Hydrolyse zu Verbindungen der allgemeinen Formel (1) unterworfen werden.
- 15 In einer alternativen Vorgehensweise werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (4), insbesondere die gefällte Carbonsäure der allgemeinen Formel (4), wobei M für H steht, mit einem organischen Lösungsmittel, insbesondere Dichlormethan, Toluol oder Essigsäureethylester aus der sauren wässrigen Suspension extrahiert. Vorteilhafter Weise wird die Extraktion in ein organisches Lösungsmittel in einem kontinuierlichen Extraktor oder durch Heißextraktion realisiert, da die Verbindungen der allgemeinen Formel (4) in vielen organischen Lösungsmitteln nur mäßig löslich sind. Eine anschließende Aufkonzentration der vereinigten organischen Extrakte führt zur Kristallisation der Verbindungen der allgemeinen Formel (4) in hoher Reinheit, wohingegen vorhandene Nebenprodukte in Lösung verbleiben und dadurch effektiv abgetrennt werden.
- 30 In einer weiteren alternativen Vorgehensweise können die organischen Extraktionsmittel bereits beim Ansäuern zugegen sein, wodurch statt einer Fällung eine direkte Extraktion stattfindet.
- 35 Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die Verbindungen der allgemeinen Formel (4) nach in hohen chemischen Reinheiten erhalten, typischerweise > 99% und im Falle der analogen

Herstellung der reinen optischen Isomere der allgemeinen Formel (4a) und (4b) auch in sehr hohen optischen Reinheiten (Diastereomer nicht nachweisbar per $^1\text{H-NMR}$).

- 5 Besonders bevorzugt lassen sich die folgenden Verbindungen erhalten und weiter umsetzen: (2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäure (4c), und (2S,4S)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäure (4d), (2R,4S)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-oxazolidin-4-methyl-4-carbonsäure (4e) und (2S,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-oxazolidin-4-methyl-4-carbonsäure (4f).



15

Die Verbindungen (4e) und (4f) sind dabei aus EP 0662481 A1 als Intermediate zur Herstellung von Spiro-Piperidinen bekannt.

- Noch höhere Reinheiten können durch ein- oder mehrmalige Umkristallisation aus Toluol erreicht werden.
- Die beiden erfindungsgemäßen Maßnahmen der kontinuierlichen Entfernung des entstehenden Pivalaldehyds während der sauren Hydrolyse und einer in einem ersten Schritt vorgeschalteten alkalischen Hydrolyse unter Verseifung der Esterfunktion zur Herstellung des Zwischenproduktes der allgemeinen Formel (6) lassen sich einzeln oder in Kombination anwenden. Besonders bevorzugt ist die Maßnahmenkombination der kontinuierlichen Entfernung des entstehenden Pivalaldehyds während der Hydrolyse und die vorgeschalteten alkalischen Verseifung der Esterfunktion.

30

Aufbauend auf dem Stand der Technik ist es Ziel der vorliegenden Erfindung ein kommerziell durchführbares, zweckmäßiges und effizientes neues Verfahren zur Reinigung und

Isolierung von Verbindung der allgemeinen Formel (1) und dessen Vorstufen zur Verfügung zu stellen, das es ermöglicht, die besagten Verunreinigungen abzutrennen und die reine Verbindung (1) als Feststoff zu isolieren.

5

Bei der Hydrolyse der Verbindungen der allgemeinen Formel (4) bzw. deren reinen optischen Isomeren der allgemeinen Formel (4a) und (4b) durch saure Hydrolyse zu Verbindungen der allgemeinen Formel (1) bzw. deren reinen optischen Isomere (1a) und (1b) stellt sich in vergleichbarer Weise wie bei den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel (3) bzw. deren reinen optischen Isomere das Problem ein kristallines Produkt der allgemeinen Formel (1) zu erhalten.

15

Grundsätzlich erhält man bei der sauren Hydrolyse der Verbindungen der allgemeinen Formel (3) bzw. (4) als Produkt eine überwiegend wässrige Lösung des Rohproduktes der allgemeinen Formel (1) in Gegenwart der für die Hydrolyse eingesetzten Säure, was insbesondere auf das Lösungsverhalten der Verbindungen der allgemeinen Formel (1) zurückzuführen ist. Die sich anschließende Isolierung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) aus der Hydrolyselösung erfolgt nach den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren durch vollständige Entfernung des Lösungsmittels bis zur Trockne (Eindampfen).

20

Für eine technische Umsetzung ergeben sich hier zwei Probleme. Einerseits können die Verbindungen der allgemeinen Formel (1) nicht in Form eines kristallinen Feststoffes, sondern aufgrund des hygroskopischen Charakters der Produkte der allgemeinen Formel (1) nur in Form von Ölen, insbesondere bei Verwendung nicht ausreichend reiner Edukte der allgemeinen Formel (3) oder (4) isoliert werden.

30

Andererseits ist das vollständige Entfernen des Lösungsmittels für eine großtechnische Realisierung ungeeignet, da typischer Weise einsetzbare fest/flüssig-Trenn-Verfahren durch

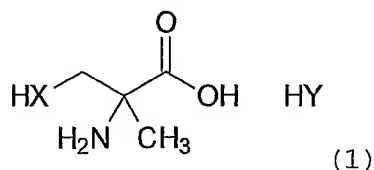
35

Zentrifugation oder Filtration Produkt-Suspensionen voraussetzen.

Es bestand daher die Aufgabe ein Verfahren zur Isolierung
5 kristalliner Verbindungen der allgemeinen Formel (1) zur
Verfügung zu stellen.

Die Aufgabe wurde gelöst durch eine Aufarbeitung von Hydrolyselösungen enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (1) erhalten aus der wässerigen, sauren Hydrolyse von Verbindungen der allgemeinen Formel (3) oder (4) durch azeotrope Destillation unter Verwendung eines Schlepptomittels zur Entfernung von Wasser. Auf diese Weise werden die als Reaktionsprodukte der sauren Hydrolyse erhältlichen Verbindungen der allgemeinen Formel (1) oder deren optisch reine Isomere (1a) oder (1b) von einem emulsionsartigen System in ein System enthaltend die kristallinen oder mikrokristallinen Reaktionsprodukte suspendiert im Reaktionsmedium überführt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) in kristalliner Form



wobei

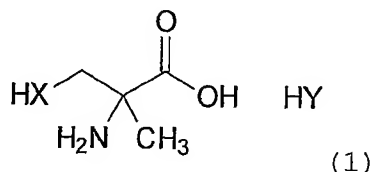
x für 0 und

30 Y für Halogenid, Hydrogensulfat, Dihydrogenphosphat,
Perchlorat, Alkylsulfonat, Arylsulfonat steht

durch azeotrope Destillation einer sauren, wässrigen Lösung
enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (1) in Gegenwart
35 eines nicht mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) in kristalliner Form

5



wobei

10 **X** für O oder S und

Y für Halogenid, Hydrogensulfat, Dihydrogenphosphat, Perchlorat, Alkylsulfonat, Arylsulfonat steht

15 durch azeotrope Destillation einer sauren, wässrigen Lösung enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (1) in Gegenwart eines nicht mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels, dadurch gekennzeichnet, dass die saure, wässrige Lösung enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (1) nach dem vorhergehend beschriebenen Verfahren erhalten wurde.

20

In einer möglichen Ausführungsform wird ein Salz des L-2-Methylcysteins (1a, wobei X für S), insbesondere L-2-Methylcystein-Hydrochlorid (1a, wobei X für S und Y für Cl steht) in kristalliner Form durch azeotrope Destillation einer sauren, wässrigen Lösung enthaltend (1a) in Gegenwart eines nicht mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels erhalten.

Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von kristallinen Verbindungen der allgemeinen Formel (1) eignen sich in gleicher Weise für die Herstellung der reinen optischen Isomere (1a) und (1b) ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel (3a) oder (3b) bzw. (4a) oder (4b).

30

In einer typischen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine die Verbindungen der allgemeinen Formel (1) enthaltende wässrige, saure Lösung mit einem nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel versetzt, eine Emulsion erzeugt und anschließend durch azeotrope Destillation aus dem siedenden Zweiphasensystem das Wasser entfernt. Im Zuge der azeotropen Destillation geschieht die Umwandlung des emulsionsartigen Systems in eine Suspension enthaltend die Verbindungen der allgemeinen Formel (1) in kristalliner oder mikrokristalliner Form in dem nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel. Man kann anschließend die Verbindungen der allgemeinen Formel (1) als kristalline Feststoffe isolieren.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die als Ausgangssystem eingesetzte wässrige, saure Lösung enthaltend die Verbindungen der allgemeinen Formel (1) durch entsprechende Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel (4) erhalten, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel (4) wiederum durch die erfindungsgemäße Verseifung einer Verbindung der allgemeinen Formel (3) erhalten wird.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird L-2-Methylcystein Hydrochlorid (1a, wobei X für S und Y für Cl steht) erhalten, wobei man zunächst (2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäuremethylester (3a, wobei X für S steht) zur (2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäure (4a, wobei X für S steht) verseift, diese anschließend einer salzsauren Hydrolyse unterwirft und die dadurch erhaltene Lösung enthaltend L-2-Methylcystein Hydrochlorid (1a, wobei X für S steht) durch die erfindungsgemäße azeotrope Destillation zum kristallinen Endprodukt aufarbeitet.

Die dabei als Zwischenprodukt erhaltene (2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäure (4c) kristallisiert hervorragend und kann deshalb von Verunreinigungen und unerwünschten Nebenprodukten resultierend

aus der Herstellung des (2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäuremethylesters (3a, wobei X für S steht) befreit werden.

- 5 Besonders bevorzugt wird bei der sauren Hydrolyse mit Salzsäure gearbeitet und im Laufe der Hydrolyse der entstehende Pivalaldehyd kontinuierlich nach dem oben beschriebenen Verfahren entfernt. Man erhält auf diese Weise chemisch und optisch isomerenreines L-2-Methylcystein-Hydrochlorid.

10

- In analoger Weise lässt sich L-2-Methylserin (1a, wobei X für O steht), insbesondere L-2-Methylserin-Hydrochlorid, herstellen, indem (2R,4S)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-oxazolidin-4-methyl-4-carbonsäuremethylester (3a, wobei X für O steht) zu (2R,4S)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-oxazolidin-4-methyl-4-carbonsäure (4e)
15 verseift wird, diese dann einer sauren Hydrolyse unterworfen wird, insbesondere in salzsaurer Lösung, und die dadurch erhaltene Lösung enthaltend L-2-Methylserin Hydrochlorid (1a, wobei X für O und Y für Chlorid steht) durch die
20 erfindungsgemäße azeotrope Destillation zum kristallinen Endprodukt aufgearbeitet wird.

- Das beschriebene Verfahren kann in analoger Weise auch zur Herstellung der sauren Salze der Enantiomere D-2-Methylcystein
25 (1b, wobei X für S steht) bzw. D-2-Methylserin- (1b, wobei X für O steht) ausgehend von D-Cystein und D-Serin angewandt werden.

- Die Konzentration der bei der azeotropen Destillation
30 eingesetzten wässrigen Lösungen von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) wässrigen Lösung bzw. Emulsion ist weitgehend variabel und kann zwischen 1 und 99,99 Gew% betragen. Vorteilhafter Weise werden wässrige Lösungen in einer Konzentration von 30 bis 99,99 Gew% eingesetzt,
35 insbesondere von 30 bis 90 Gew%, da bei konzentrierteren Lösungen ein zu viskoses System verarbeitet werden müsste.

In einer möglichen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung und Kristallisation der Verbindungen der allgemeinen Formel (1) wird das nicht mit Wasser mischbare Lösungsmittel zu einer salzsauren konzentrierten Lösung der Verbindungen der allgemeinen Formel (1) zugegeben.

Für die erfindungsgemäße Herstellung und Kristallisation von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) eignen sich Hydrolyselösungen, die starke Säuren mit pK_a -Werten < 3 enthalten.

Geeignete Säuren sind Halogenwasserstoffsäuren, insbesondere Salzsäure zugegeben als Lösung oder erhalten nach Einleitung von Chlorwasserstoff in das wässrige Reaktionsmedium, Bromwasserstoff oder wässrige Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoff oder wässrige Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure und Alkyl- oder Arylsulfonsäuren, insbesondere Trifluormethansulfonsäure, Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure.

Ganz besonders bevorzugt eignen sich salzsaure Lösungen von Verbindungen der allgemeinen Formel (1), die dann zu kristallinen Hydrochloriden führen.

Generell sollten die Verbindungen der allgemeinen Formel (1) in dem für das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzte, nicht mit Wasser mischbare Lösungsmittel nicht oder nur wenig löslich sein.

Ein für das erfindungsgemäße Verfahren geeignetes Lösungsmittel sollte mit Wasser ein Azeotrop bilden.

Geeignete Lösungsmittel werden ausgewählt aus der Gruppe enthaltend aromatische oder aliphatische Kohlenwasserstoffe, Ether oder Ester, insbesondere solche Ester mit Siedepunkten zwischen 30 und 250°C.

Aus der Gruppe der aromatischen Kohlenwasserstoffe sind insbesondere Benzol, Toluol, o-, m-, p-Xylol, Cumol, Ethylbenzol, Mesitylen, n-Butylbenzol, sec-Butylbenzol, tert.-Butylbenzol, isomere Diethylbenzole, Chlorbenzol, isomere 5 Chlortoluole, isomere Dichlorbenzole, Nitrobenzol, Fluorbenzol, oder Brombenzol geeignet.

Aliphatische Kohlenwasserstoffe sind Pentan, Hexan, Cyclohexan, Heptan, Octan, Nonan, Decan sowie Isomere. Die Aliphaten können 10 durch Halogene wie Fluor, Chlor oder Brom substituiert sein. Ebenfalls geeignet sind etherische Lösungsmittel wie Diethylether, Diisopropylether, Dibutylether, tert.-Butylmethylether, Ethylenglykoldimethylether usw. Ester sind Essigsäureethylester, Essigsäuremethylester, 15 Essigsäure-tert.-butylester, Essigsäurebutylester usw.

Ganz besonders bevorzugt sind aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Toluol, Xylole und Benzol.

20 In einer typischen Ausführungsform des Kristallisationsverfahrens von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) wird das Zweiphasensystem enthaltend die wässrige, saure Lösung enthaltend die Verbindung der allgemeinen Formel (1) und das zugesetzte Lösungsmittel durch Rühren emulgiert. Durch Erwärmen 25 wird die Emulsion zum Sieden gebracht. Unterstützend kann das Erwärmen bis zum Sieden durch Anlegen eines Vakuums erfolgen. Durch eine azeotrope Destillation werden im folgenden die wässrigen Bestandteile vollständig am Wasserabscheider ausgekreist. Nach vollständiger Entfernung des Restwassers 30 setzt in den emulgierten Tröpfchen enthaltend die Verbindung der allgemeinen Formel (1) Kristallisation ein und die Emulsion verwandelt sich in eine Suspension.

Die durch diese Operation kristallisierte Verbindung der 35 allgemeinen Formel (1) wird dann von der Flüssigkeit nach bekannten Methoden, insbesondere durch Filtration abgetrennt. Ein erhaltener Filterkuchen kann dann optional nachgewaschen und getrocknet werden.

Geeignete Möglichkeiten zur Fest-Flüssig-Trennung sind insbesondere Druck- und Saugfiltration über Nutschen oder Zentrifugation.

5

Die bevorzugte Methode zur Entfernung anhaftender Flüssigkeits- oder Lösungsmittelreste ist die Trocknung im Vakuum. Bevorzugt wird diese bei Temperaturen bis 70°C durchgeführt.

- 10 Die erfindungsgemäße Kristallisations- und Isoliermethode von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) führt auch beim Einsatz weniger reiner Edukte in der Hydrolyse anschließend zu einem kristallinen Produkt. Sie kann daher auch ohne den
- 15 erfindungsgemäßen vorgelagerten Reinigungsschritt in Form der Herstellung des Zwischenproduktes der allgemeinen Formel (4) direkt auf die Aufarbeitung von Hydrolyselösungen enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (1) erhalten durch direkte Hydrolyse von Verbindungen der allgemeinen Formel (3) vorteilhaft angewendet werden.

20

- Die Herstellung des Zwischenproduktes der allgemeinen Formel (4) führt zu einer überraschenden Steigerung der Reinheit der Endprodukte der allgemeinen Formel (1) und bringt im Falle einer Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens mit den
- 25 entsprechenden optischen Isomeren auch eine überraschende Steigerung der optischen Reinheit der Produkte der allgemeinen Formel (1a) und (1b) mit sich.

- Die erfindungsgemäßen Maßnahmen der kontinuierlichen Entfernung
- 30 des entstehenden Pivalaldehyds während der sauren Hydrolyse, die in einem ersten Schritt vorgeschaltete alkalische Hydrolyse unter Verseifung der Esterfunktion in Verbindungen der allgemeinen Formel (3) zur Herstellung des Zwischenproduktes der allgemeinen Formel (4) sowie die Kristallisation der
- 35 Verbindungen der allgemeinen Formel (1) durch azeotrope Destillation in Gegenwart eines Schlepptmittels lassen sich grundsätzlich einzeln oder in Kombination anwenden. Besonders bevorzugt ist die Maßnahmenkombination Herstellung des

Zwischenproduktes der allgemeinen Formel (4), dessen Hydrolyse unter kontinuierlicher Entfernung des entstehenden Pivalaldehyds und die anschließende Herstellung von kristallinen Verbindungen der allgemeinen Formel (1) durch
5 azeotrope Destillation.

Das hierin beschriebene erfindungsgemäße Verfahren beschreibt diejenigen Maßnahmen, die die großtechnische Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1), besonders deren
10 optisch reinen Isomere der allgemeinen Formeln (1a) und (1b), insbesondere von L-2-Methylcystein-Hydrochlorid oder L-2-Methylserin-Hydrochlorid ermöglichen.

Man erhält chemisch und optional optisch hochreine Produkte
15 durch kostengünstige, zweckmäßige und effiziente Maßnahmen in kommerziellen Mengen.

Die folgenden Beispiele dienen der detaillierten Erläuterung der Erfindung und sind in keiner Weise als Einschränkung zu
20 verstehen.

Beispiele

Beispiel 1

(2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäure (4c)

(2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäuremethylester (19,2 g, gelboranges Öl, Gehalt ca. 90 %, 70,5 mmol, (bestimmt durch quant. HPLC mit chromatographisch gereinigtem Standard zur Kalibrierung, Rest Nebenprodukte) wurde in 1M wässriger NaOH-Lösung (200 ml) für 2h auf 60°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde mit 1M HCl auf pH < 3 angesäuert, wobei das Produkt ausfällt. Das Produkt wird abgesaugt, nachgewaschen und im Trockenschrank getrocknet. Ausbeute 14,2 g (87% d. Theorie). Schmp. 157°C (Zers.). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2 Konformere (cis/trans-Stellung der Formylgruppe), Verhältnis ca. 1:4, Hauptkonformer: 1.03 (s, ^tBu, 9H), 1.58 (s, Me, 3H), 2.68 (d, CH₂, 1H), 3.63 (d, CH₂, 1H), 4.68 (s, CH, 1H), 8.30 (s, CHO, 1H); Nebenkonomer: 0.98 (s, ^tBu, 9H), 1.62 (s, Me, 3H), 2.86 (d, CH₂, 1H), 3.68 (d, CH₂, 1H), 5.29 (s, CH, 1H), 8.44 (s, CHO, 1H).

Beispiel 2

(2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäure (4c)

(2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäuremethylester (10,2 g, gelboranges Öl, Gehalt ca. 83 %, 34,5 mmol (bestimmt durch quant. HPLC mit chromatographisch gereinigtem Standard zur Kalibrierung, Rest Nebenprodukte) wurde in 1M wässriger NaOH-Lösung (85 ml) für 2h auf 60°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde tropfenweise mit 1M HCl auf pH < 3 angesäuert, wobei das Produkt ausfällt. Die Suspension wurde mehrmals mit EtOAc extrahiert, wobei das Produkt in Lösung geht. Die vereinigten EtOAc-Extrakte werden aufkonzentriert und der Rückstand aus Toluol umkristallisiert. Das Produkt wird abgesaugt und im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute 6,70 g (84% d. Theorie). Reinheit HPLC, GC (nach Silylierung) > 99,5%.

Beispiel 3

- 5 **(2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäure (4c):**

(2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäuremethylester (50,0 g, gelboranges Öl, Gehalt ca. 93
10 %, 0,19 mol (bestimmt durch quant. HPLC mit chromatographisch gereinigtem Standard zur Kalibrierung, Rest Nebenprodukte) wurde in 2M wässriger NaOH-Lösung (250 ml) für 2h auf 60°C erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde Dichlormethan (1000 ml) zugesetzt. Zu der gerührten Emulsion wurde tropfenweise 20%ige
15 HCl gegeben bis zu ein pH < 3 erreicht wird. Die Phasen wurden getrennt. Zu der Dichlormethanphase wurde Toluol (500 ml) gegeben. Bei Normaldruck wurden 600 ml Dichlormethan abdestilliert. Beim Abkühlen kristallisiert das Produkt aus. Das Produkt wird abgesaugt und im Trockenschrank getrocknet.
20 Ausbeute 39,0 g (89% d. Theorie). Reinheit HPLC, GC (nach Silylierung) > 99,5%.

Beispiel 4

- 25 **L-2-Methylcystein (1a, wobei X für S und Y für Cl steht)**

(2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäure (33,7 g, farblose Kristalle, Gehalt > 99,5 %, 0,15 mol wurden in 350 ml 5M Salzsäure zum Rückfluss erhitzt. Der
30 freiwerdende Pivalaldehyd wurde über eine Kolonne abdestilliert. Das Rücklaufverhältnis wurde derart eingestellt, dass im wesentlichen nur Pivalaldehyd übergang, und die Säure weitgehend wieder kondensierte. Nach 24 h wurde die farblose Lösung aufkonzentriert. Insgesamt wurden ca. 250 ml Salzsäure
35 abdestilliert. Zu der farblosen Lösung wurde Toluol (200 ml) zugesetzt und azeotrop am Wasserabscheider die restliche wässrige Säure abdestilliert. Nach vollständigem Entfernen des Wassers verwandelte sich die Emulsion schlagartig in eine

Suspension. Diese wurde abgekühlt und L-2-Methylcystein HCl als farbloser Feststoff abgesaugt und im Trockenschrank getrocknet (24,0 g farbloses Pulver, 96%).

5 Beispiel 5

L-2-Methylcystein (1a, wobei X für S und Y für Cl steht)

a) (2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäuremethylester (19,0 g, gelboranges Öl, Gehalt ca. 80
10 %, 62,0 mmol (bestimmt durch quant. HPLC mit chromatographisch gereinigtem Standard zur Kalibrierung, Rest Nebenprodukte) wurde analog Beispiel 4 zu L-2-Methylcystein HCl umgesetzt. Das Produkt wurde mit Formaldehyd zu (4R)-1,3-Thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäure derivatisiert und diese Verbindung per HPLC an
15 chiraler stationärer Phase (Chirobiotic T, 250 x 4.6 mm, Astec) auf seinen ee-Wert analysiert. Es wurde ein Wert von 97,8%ee bestimmt.

b) (2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäuremethylester (identisch wie oben) wurde zuerst analog
20 Beispiel 3 zu (2R,4R)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäure umgesetzt und dann analog Beispiel 4 zu L-2-Methylcystein HCl umgesetzt. Das Produkt wurde mit Formaldehyd zu (4R)-1,3-Thiazolidin-4-methyl-4-carbonsäure derivatisiert und diese Verbindung per HPLC an chiraler
25 stationärer Phase auf seinen ee-Wert analysiert. Es wurde ein ee Wert von > 99,5% bestimmt.

Beispiel 6

30 *(2R,4S)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-oxazolidin-4-methyl-4-carbonsäure (4e)*

(2R,4S)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-oxazolidin-4-methyl-4-carbonsäuremethylester (6,00 g, 26.2 mmol) wurden mit 30 ml 2M NaOH auf 60°C erhitzt. Nach 2h wurde abgekühlt, angesäuert und
35 mit Dichlormethan extrahiert. Nach teilweisem Aufkonzentrieren der organischen Phasen auf ca. 50 ml kristallisierte das Produkt aus. Es wurde abgesaugt und mit Dichlormethan nachgewaschen. Es wurden 3,50 g (63%) (2R,4S)-2-Tert.-butyl-3-

formyl-1,3-oxazolidin-4-methyl-4-carbonsäure als farblose Kristalle erhalten. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2 Konformere (cis/trans-Stellung der Formylgruppe), Verhältnis ca. 1:4, Hauptkonformer: 0.98 (s, ^tBu, 9H), 1.77 (s, Me, 3H), 3.88 (d, CH₂, 1H), 4.71 (d, CH₂, 1H), 5.00 (s, CH, 1H), 8.35 (s, CHO, 1H); Nebenkonformer: 0.94 (s, ^tBu, 9H), 1.74 (s, Me, 3H), 3.67 (d, CH₂, 1H), 4.65 (d, CH₂, 1H), 5.30 (s, CH, 1H), 8.50 (s, CHO, 1H).

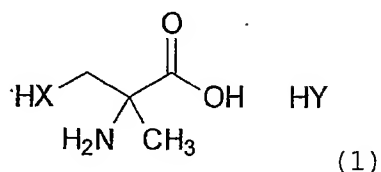
10 Beispiel 7

L-2-Methylserin (1a, X steht für O und Y für Cl)

3,40 g (2R,4S)-2-Tert.-butyl-3-formyl-1,3-oxazolidin-4-methyl-4-carbonsäure wurden in 50 ml 5M HCl 2h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit MTBE extrahiert und die wässrige Phase einrotiert. L-2-Methylserin Hydrochlorid wurde als schwach bräunliches Öl erhalten (NMR-rein). Toluol (30 ml) wurde zugesetzt und azeotrop das Restwasser ausdestilliert. Die Emulsion verwandelt sich in eine Suspension, die über Nacht bei RT gerührt wurde. Das Produkt wurde abgesaugt. Es wurden 2.16 g (88%) eines farblosen, sehr stark hygroskopischen, Feststoffes erhalten. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.50 (s, 3H), 3.43 (d, 1H), 3.99 (d, 1 H).

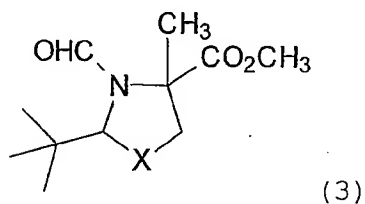
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1)

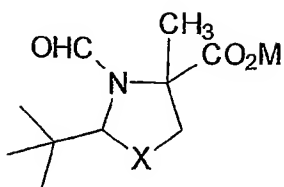


wobei

- 10 **X** für S oder O und
 Y für Halogenid, Hydrogensulfat, Dihydrogenphosphat,
 Perchlorat, Alkylsulfonat, Arylsulfonat steht
- durch saure Hydrolyse einer Verbindung der allgemeinen Formel (3)
- 15



- 20 dadurch gekennzeichnet, dass
- während der Hydrolyse der entstehende Aldehyd ^tBu-CHO entfernt wird
- 25 oder
- vor der sauren Hydrolyse eine Verbindung der allgemeinen Formel (3) unter alkalischen Bedingungen in eine Verbindung der allgemeinen Formel (4)



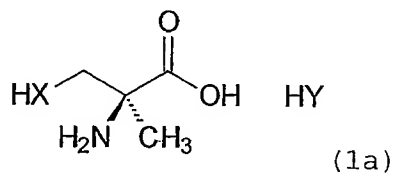
(4)

wobei **M** für ein Metall oder Wasserstoff steht,

5 überführt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass im Falle einer im ersten Schritt alkalischen und im zweiten Schritt sauren Hydrolyse während der sauren Hydrolyse der entstehende Aldehyd ^tBu-CHO entfernt wird.
- 10 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass zur Herstellung von optischen Isomeren in der Konfiguration der allgemeinen Formel (1a)

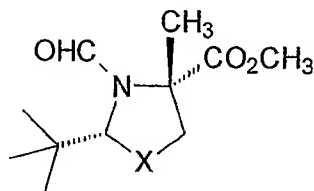
15



(1a)

ein optisches Isomer in der Konfiguration der allgemeinen Formel (3a)

20

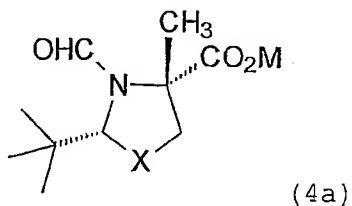


(3a)

eingesetzt wird.

- 25 4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass in einem vorgelagerten Schritt durch alkalische Verseifung

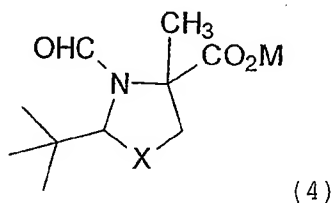
zunächst eine Verbindung in der Konfiguration der
allgemeinen Formel (4a)



5

wobei **M** für ein Metall oder Wasserstoff steht,
hergestellt wird.

10 5. Verbindungen der allgemeinen Formel (4)

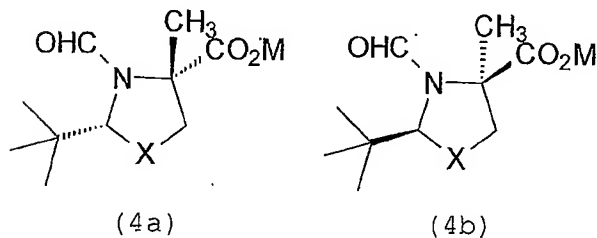


wobei

15

M für ein Metall und
X für S oder O steht.

20 6. Verbindungen der allgemeinen Formeln (4a) oder (4b)



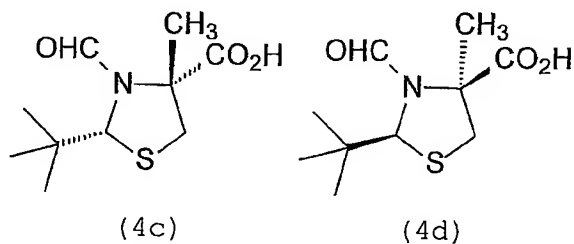
25

wobei

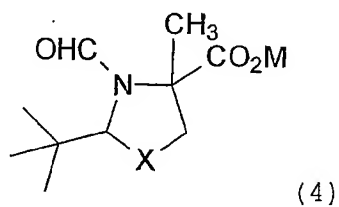
M für ein Metall oder Wasserstoff steht mit der Maßgabe,
dass **X** für S steht oder

M für ein Metall steht mit der Maßgabe, dass **X** für O
steht.

7. Verbindungen nach Anspruch 6 der Formeln (4c) oder (4d)



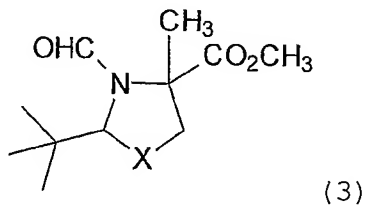
8. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (4)



wobei

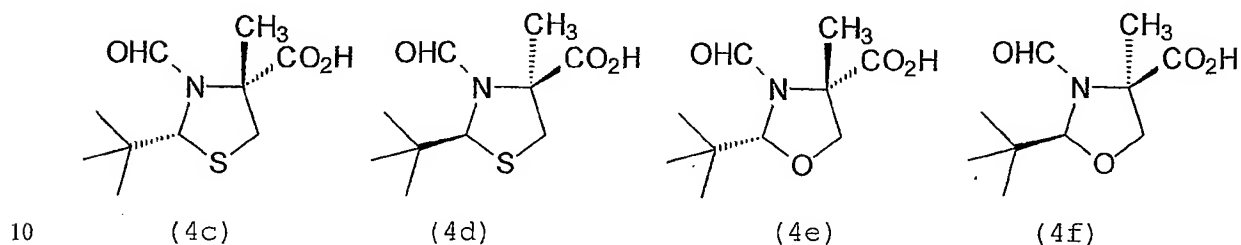
M für ein Metall oder Wasserstoff und
X für S oder O steht

erhalten durch alkalische Hydrolyse von Verbindungen der
allgemeinen Formel (3)



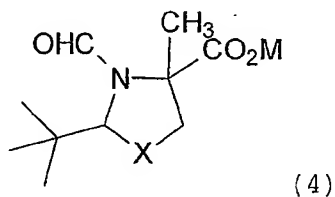
zur Aufreinigung der Verbindungen der allgemeinen Formel (3) durch Umkristallisation von Verbindungen der allgemeinen Formel (4).

9. Verwendung nach Anspruch 8 der Verbindungen der Formeln (4c), (4d), (4e) oder (4f)



10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (4)

15

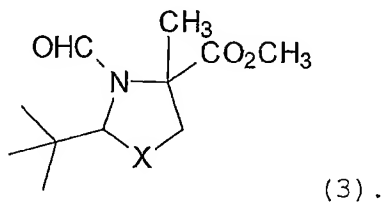


wobei

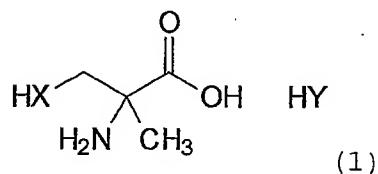
- 20 **M** für ein Metall und
X für S oder O steht

durch alkalische Hydrolyse von Verbindungen der allgemeinen Formel (3)

25



11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) in kristalliner Form



5

wobei

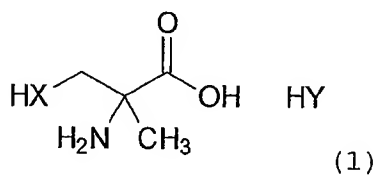
X für O und

Y für Halogenid, Hydrogensulfat, Dihydrogenphosphat,
10 Perchlorat, Alkylsulfonat oder Arylsulfonat steht,

durch azeotrope Destillation einer sauren, wässrigen
Lösung enthaltend (1) in Gegenwart eines nicht mit Wasser
mischbaren organischen Lösungsmittels.

15

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) in kristalliner Form



20

wobei

X für S oder O und

Y für Halogenid, Hydrogensulfat, Dihydrogenphosphat,
25 Perchlorat, Alkylsulfonat oder Arylsulfonat steht,

durch azeotrope Destillation einer sauren, wässrigen
Lösung enthaltend (1) in Gegenwart eines nicht mit Wasser
mischbaren organischen Lösungsmittels, dadurch
30 gekennzeichnet, dass die saure, wässrige Lösung
enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (1) nach

einem Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 erhalten wurde.

13. Verfahren zur Herstellung von kristallinem L-2-
5 Methylcystein-Hydrochlorid, L-2-Methylserin-Hydrochlorid
oder S-2-Methylserin-Hydrochlorid, dadurch gekennzeichnet,
dass durch azeotrope Destillation einer sauren, wässrigen
Lösung enthaltend L-2-Methylcystein-Hydrochlorid, L-2-
Methylserin-Hydrochlorid oder S-2-Methylserin-Hydrochlorid
10 in Gegenwart eines nicht mit Wasser mischbaren organischen
Lösungsmittels hergestellt wird.